

**SPRAYING GEL BASE AND SPRAYING NASAL DROP USING THE SAME**

**Patent number:** JP5124955  
**Publication date:** 1993-05-21  
**Inventor:** FUMEI FUMEI  
**Applicant:** SHISEIDO CO LTD  
**Classification:**  
**- International:** A61K9/08; A61K9/12; A61K47/36  
**- european:**  
**Application number:** JP19910311684 19911030  
**Priority number(s):**

**Abstract of JP5124955**

**PURPOSE:** To obtain a spraying gel base excellent in spreadability by disintegrating an agar jelly by mechanical stimulation.

**CONSTITUTION:** A spraying gel base is obtained by mixing agar with water, thermally dissolving the mixture, cooling and solidifying the prepared solution, uniformly disintegrating the formed solid with a homomixer, etc., regulating the viscosity to 100-600 cP at 20 deg.C and further preferably blending a water-soluble polymer compound (e.g. hydroxypropyl cellulose) therewith. The spraying gel base is excellent in its spreadability even at a low viscosity without causing liquid sagging with hardly any change in viscosity before and after the spraying and has a constant grain diameter. An active medicine can be blended in the gel base to provide a spraying nasal drop. Thereby, the medicine can steadily be released to the mucous membrane of the nasal cavity.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-124955

(43) 公開日 平成5年(1993)5月21日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	9/08	U	7329-4C	
	9/12	H	7329-4C	
	47/36	F	7329-4C	

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平3-311684

(22) 出願日 平成3年(1991)10月30日

(71) 出願人 000001959

株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

(54) 【発明の名称】 噴霧用ゲル基剤およびそれを用いた噴霧用点鼻剤

(57) 【要約】

【目的】 低粘度でありながら、非常に展着性に優れ、液だれを生じることのない噴霧用ゲル基剤、それを用いた噴霧用点鼻剤を提供するものである。

【構成】 寒天から成る噴霧用ゲル基剤において、その粘度が20°Cで100~600cPに調整された噴霧用ゲル基剤及び、それを用いた噴霧用点鼻剤

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】寒天から成る噴霧用ゲル基剤において、その粘度が、20°Cで100～600cPに調整されたことを特徴とする噴霧用ゲル基剤。

【請求項2】更に水溶性高分子化合物を配合してなる請求項1に記載の噴霧用ゲル基剤。

【請求項3】請求項1もしくは請求項2記載の噴霧用ゲル基剤に活性薬物を配合することを特徴とする噴霧用点鼻剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、噴霧用ゲル基剤および該基剤に活性薬物を混合してなる噴霧用点鼻剤に関する。さらに詳しくは、寒天のゼリーを機械的刺激によって崩してなる展着性に優れた噴霧用ゲル基剤及び該基剤に活性薬物を混合してなる噴霧用点鼻剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】噴霧用としては、現在、噴射剤としてフッ化炭化水素（フレオン類、一般に「フロン」と称されている）ガスを利用したエアゾル剤および手動圧による水溶液のスプレー剤等が知られている。このうち噴射剤としてフッ化炭化水素（フレオン類）を利用したエアゾル剤は、活性薬物もしくは活性薬物を含有する粉末等を噴霧した場合、噴霧場所での活性薬物の溶解が必要とされるため活性薬物の薬理作用を最大限に発揮させるという点では水溶液のスプレー剤に劣ること、さらにフッ化炭化水素（フレオン類）ガス自体およびガス噴霧圧による物理的刺激に問題があること、加えてフッ化炭化水素（フレオン類）ガスが成層圏内のオゾン含有量に影響を与えることから使用規制の対照とされていること、等から好ましい手段とはいえない。

【0003】一方水溶液を手動加圧により噴霧するスプレー剤の場合には、エアゾル剤におけるような上記欠点はないが、噴霧した場所での展着性が低いために液だれを起こし、使用感が悪く所望量の活性薬物を一定の場所に適用することができないこと、さらに水に不溶性の薬物については均一に製剤化することができないという欠点があった。

【0004】このような状況下、液だれをなくすために噴霧口を微細にすることにより噴霧したときの粒径を小さくするなどの試みがなされているが、液だれの問題は解消せず、従って薬物投与量を適正に保持するという課題は解決されていないのが現状である。

【0005】そこで、かかる水溶液の噴霧時の展着性を改良するために、通常一般に増粘剤として広く用いられている水溶性高分子化合物、たとえばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム等を使用して噴霧剤の粘度を高める方法も考えられるが、本発明者らの研究によ

ば、このような通常の増粘剤を用いた場合には、展着性の良好な粘度が得られる配合量では噴霧容器から内容物が噴出してこなくなったり、または噴出したとしても霧にはならず水柱となるため課題の解決とはならない。

【0006】さらに、近年比較的高濃度のカルボキシビニルポリマー（CVP）水溶液を水溶性塩基物質で増粘させて比較的高粘度のゲルとした後、粘度調整剤を用いてその粘度を500～5,000cPに調整したゲル基剤を用い、特殊な噴霧容器に注入すれば、粘度変化が少なく、生体に適用した場合であっても液だれを生じることなく展着性に優れた噴霧用ゲル基剤、もしくは噴霧用点鼻剤が得られることが知られている。（特開昭63-101318、特開平2-264714）

## 【0007】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 従来技術の問題点

しかしながら、上記したカルボキシビニルポリマーをはじめ、各種増粘剤は粘度の増加と共にその展着性も増すので、十分な展着性を得るためには、それに比例して高い粘度が必要となる。しかし、噴霧用として用いるには粘度を一概に高くするわけにはいかず、ある範囲内に制限される。一般に噴霧用製品として用いる場合、その内容物の粘度は1000cP以下でなければならず、それ以上では、特別な噴霧容器以外では噴霧容器から内容物が噴出してこなくなったり、または噴出したとしても霧にはならない等の不都合が生じる。

【0008】一方、近年では、鼻腔粘膜から薬物がよく吸収されることがわかり、薬物を点鼻剤の形で投与することが提案されている。かかる点鼻剤は軟膏剤または噴霧剤として用いられるが、軟膏剤は指で塗布するために衛生的ではなく、また指で塗布するだけでは鼻腔深部にある鼻腔粘膜に容易に到達せず、所定量の薬物を投与することが難しい。

【0009】それに対し、噴霧剤は取扱いが簡単で、一定量の薬液を噴霧し得るが、従来噴霧剤として用いられているものは、水溶液であるため、鼻腔内に投与した場合、たれを生じ、使用感が悪いうえに所望量の薬物を投与することが困難であると言う欠点を有している。

## 【0010】発明の目的

本発明者らは、前記従来技術の欠点を解決するべく、鋭意研究を行った結果、寒天のゼリーをホモキサーで崩して得られたゲル基剤が比較的低い粘度においても良好な展着性が得られ、噴霧状態も霧状となること、さらにこのゲル基剤に活性薬物を配合した点鼻剤は鼻腔粘膜への展着性に優れ、薬物を該粘膜に安定して放出することができるを見出して、本発明を完成するに至った。本発明の目的は、粘度を低く保ちながらも、展着性に特に優れた噴霧用ゲル基剤及び噴霧用点鼻剤を提供するところにある。

## 【0011】

【課題を解決するための手段】すなわち、請求項1記載の発明は寒天から成る噴霧用ゲル基剤において、その粘度が、20°Cで100~600cpに調整されたことを特徴とする噴霧用ゲル基剤を提供するものであり、請求項2記載の発明は更に水溶性高分子化合物を配合してなる請求項1に記載の噴霧用ゲル基剤を提供するものであり、請求項3の発明は請求項1もしくは請求項2記載の噴霧用ゲル基剤に活性薬物を配合することを特徴とする噴霧用点鼻剤を提供するものである。

【0012】以下、本発明の構成について詳述する。

【0013】本発明の噴霧用ゲル基剤に用いられる寒天はテングサまたは紅藻類から得られた粘液を凍結脱水したもので、角カンテン、細カンテン、粉末カンテンまたはその主成分であるアガロース等を用いることができる。

【0014】本発明に用いられる噴霧用ゲル基剤の粘度は100cp~600cpが好ましい。100cp未満では十分な展着性が得られず、600cpを越えて配合すると内容物が噴出してこなくなったり、または噴出したとしても霧にはならないことがある。

【0015】噴霧用ゲル基剤に用いる寒天の配合量は基本的には上記した粘度の範囲に入る量であればいずれでも構わないが、具体的にはゲル基剤全量中、寒天粉末として0.2~0.4重量%配合することが好ましい。

【0016】本発明の噴霧用ゲル基剤の製造方法として例を挙げると、以下の通りである。すなわち、寒天と水を混合し、加熱溶解した後、冷却固化させる。これをホモミキサー等で均一に崩して本発明の噴霧用ゲル基剤を得る。

【0017】請求項3の噴霧用点鼻剤中の活性薬物としては、水に可溶性のものおよび不溶性のもののいずれも使用できるが、製剤中、すなわち水性溶媒中で安定性の良好なものが好ましい。そのような活性薬物の具体例としては、たとえばグルテチミド、抱水クロラル、ニトラゼパム、アモバルピタール、フェノバルピタール等の催眠鎮静剤；アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、塩酸テアラミド、ピロキカム、フルフェナム酸、メフェナム酸、ベンタゾシン等の解熱鎮痛消炎剤；アミノ安息香酸メチル、リドカイン等の局所麻酔剤；硝酸ナファゾリン、硝酸トリソリン、塩酸オキシメタゾン、塩酸トラマゾリン等の局所血管収縮剤；マレイン酸クロルフェニラミン、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、塩酸アゼラスチン、フルマル酸ケトチフェン、トラキサノクスナトリウム、アンレキサノクス等の抗アレルギー剤；塩化ベンゼトニウム等の殺菌剤、塩酸ドバミン、ニヒデカレン等の強心剤；塩酸プロプラノロール、ピンドロール、フェニトイン、ジソピラミド等の不整脈用剤；硝酸イソソルビド、ニフェジピン、塩酸ジルチアゼム、ジピリダモ-

ル等の冠血管拡張剤；ドンペリドン等の消化器官用剤；トリアムシノロンアセトニド、デキナメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、酢酸ブレドニゾロン、フルオシノニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルニソリド等の副腎皮質ホルモン；トラネキサム酸等の抗プラスミン剤；クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ケトコナゾール等の抗真菌剤；テフガフル、フルオロウラシル、メルカプトプリン等の抗悪性腫瘍剤；アモキシシリン、アンピシリン、セファレキシン、セファロチンナトリウム、セフチゾキシムナトリウム、ニリスロマイシン、塩酸オキシテトラサイクリン等の抗生物質；インスリン、ナケカルシトニン、ニワトリカルシトニン、ニルカトニン等のカルシトニン類、ウロキナーゼ、TPA、インターフェロン等の生理活性ペプチド；インフルエンザワクチン、豚ボルデテラ感染症予防ワクチン、B型肝炎ワクチン等のワクチン類などを挙げることができる。活性薬物の配合量は薬物の種類により変動するが、一般に所望の薬物を発揮するのに十分な量で配合する。

【0018】水に不溶性の活性物質を使用する場合には、得られる噴霧用ゲル基剤は白濁するが、活性薬物が沈降するというとはなく、通常の投与に支障はない。しかし、皮膚等に使用する場合で活性薬物が溶解している方が体内吸収が良好である場合に、溶解剤を使用するか、または活性薬物を前以て水溶性有機溶媒に溶解して製剤することが好ましい。かかる水溶性有機溶媒としては、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、分子量300~500のポリエチレングリコール等のグリコール類が挙げられる。また、溶解剤としては、活性薬物の溶解性に応じて各種界面活性剤、クロタミトン、サリチル酸グリコールエステル、サリチル酸メチル、ベンジルアルコール等を例示することができる。

【0019】さらに、本発明の噴霧用ゲル基剤の製造工程中に水溶性高分子の水溶液を配合すると、ゲル基剤を放置しておいても、再凝集を起こして不均一となることもなく、安定なものが得られる。

【0020】配合する水溶性高分子としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム等が挙げられるが、これらの中でもヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。その配合量は添加する寒天粉末の1/3程度、すなわち0.07~0.13重量%が好ましい。

【0021】本発明の噴霧用ゲル基剤は、常法に従って粘膜（鼻腔、口腔、腸粘膜など）および皮膚に適用することができる。本発明の噴霧用ゲル基剤は、従来の他の水溶性高分子化合物やカルボキシビニルポリマー（CVP）ゲル基剤に比べて、低粘度においても、その展着性が優れていて液だれを生じることがなく、噴霧前後での粘度の変化も少なく、さらに粒径も一定である。

【0022】

【発明の効果】本発明の噴霧用ゲル基剤は寒天を配合するので低粘度でありながら展着性に非常に優れており、噴霧前後での粘度の変化も少なく、液だれを生じることがない優れた噴霧用ゲル基剤である。このような特性をもつことから特に点鼻剤への応用が図られる。

【0023】次に、実施例および試験例に基づいて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限られるものではない。なお、以下の実施例および試験例にお\*

\*いて、粘度は芝浦システム（株）社製B型粘度計を用いて20℃で測定した。

【0024】低粘度における展着性試験

下記表1に示す各種の増粘剤を用いて粘度を500cp前後に調整した基剤をヒト前腕部に30mmの距離から210mg噴霧し、液が流れ始めるまでの時間を測定し、評価した。その結果を表1に示す。

【0025】

【表1】

	増 粘 剤	粘 度 p s)	噴霧評価	展着性 (秒)
実施例1	寒 天 (0.23%)	500	良好	>60
比較例1	C V P (0.06%)	490	良好	5.3
比較例2	CVP (0.22%) NaCl (0.13%)	488	良好	5.0
比較例3	H P C	500	不可	0.5
比較例4	水	—	良好	0.5

CVP：カルボキシビニルポリマー

HPC：ヒドロキシプロピルセルロース

【0026】表1から明らかなように本発明の噴霧用ゲル基剤のみが低粘度でありながら噴霧評価、展着性共に

優れていた。

【0027】

実施例2 点鼻剤

ジフェンヒドラミン

塩酸ジブカイン

グリチルレチン酸

1%ヒドロキシプロピルセルロース

重量%

1.0

0.3

0.5

1.0

(5)

特開平5-124955

7	8
l-メントール	4.0
d l-カンフル	1.0
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	0.3
エタノール	44.0
0.4%寒天ゲル	47.9

## 製法

ジフェンヒドラミン、塩酸ジブカイン、グリチルレチン酸、l-メントール、d l-カンフル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 をエタノールに溶解し、これに 0.4%寒天ゲルを加えて均一に攪拌し、本発明の点鼻剤を得た。

\* (pH8.180 粘度 130cp)

本発明の点鼻剤は低粘度でありながら展着性に非常に優れており、噴霧前後での粘度の変化も少なく、液だれを生じることがなく、薬物を均一に投与することができた。

\* 【0028】

実施例3	点鼻剤	重量%
塩酸ナファゾリン		0.05
マレイン酸クロルフェニラミン		0.5
塩化ベンゼトニウム		0.02
0.4%寒天ゲル		70.0
精製水		29.43

## 製法

塩酸ナファゾリン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩化ベンゼトニウムを精製水に溶解し、これを 0.4%寒天ゲルに加えて均一に攪拌した。

(pH4.872 粘度 500cp)

本発明の点鼻剤は低粘度でありながら展着性に非常に優れており、噴霧前後での粘度の変化も少なく、液だれを生じることなかった。

## 【手続補正書】

【提出日】平成4年6月9日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正内容】

【0027】

実施例2	皮膚用噴霧剤	重量%
ジフェンヒドラミン		1.0
塩酸ジブカイン		0.3
グリチルレチン酸		0.5
1%ヒドロキシプロピルセルロース		1.0
l-メントール		4.0
d l-カンフル		1.0
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60		0.3
エタノール		44.0
0.4%寒天ゲル		47.9

## 製法

ジフェンヒドラミン、塩酸ジブカイン、グリチルレチン酸、l-メントール、d l-カンフル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 をエタノールに溶解し、これに、0.4%寒天ゲルを加えて均一に攪拌し、本発明の皮膚用噴霧剤を得た。

(pH8.180 粘度 130cp)

本発明の皮膚用噴霧剤は低粘度でありながら展着性に非常に優れており、噴霧前後での粘度の変化も少なく、液だれを生じることがなく、薬物を均一に投与することができた。